



TITLE:

転移性腎細胞癌に対するInterferon- α , Interleukin-2, Gemcitabine 3剤併用免疫化学療法の実験

AUTHOR(S):

井上, 高光; 大山, 力; 畠山, 真吾; 堀川, 洋平; 富樫, 寿文; 土谷, 順彦; 松浦, 忍; 佐藤, 滋; 佐藤, 一成; 羽瀧, 友則

CITATION:

井上, 高光 ...[et al]. 転移性腎細胞癌に対するInterferon- α , Interleukin-2, Gemcitabine 3剤併用免疫化学療法の実験. 泌尿器科紀要 2005, 51(3): 165-169

ISSUE DATE:

2005-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113576>

RIGHT:

転移性腎細胞癌に対する Interferon- α , Interleukin-2, Gemcitabine 3 剤併用免疫化学療法の実験

井上 高光, 大山 力, 畠山 真吾, 堀川 洋平
富樫 寿文, 土谷 順彦, 松浦 忍, 佐藤 滋
佐藤 一成, 羽瀧 友則

秋田大学医学部生殖発達医学講座泌尿器科学分野

ACTIVE COMBINATION IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH INTERFERON- α , INTERLEUKIN-2 AND GEMCITABINE FOR FOUR PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Takamitsu INOUE, Chikara OHYAMA, Shingo HATAKEYAMA, Yohei HORIKAWA,
Hisafumi TOGASHI, Norihiko TSUCHIYA, Shinobu MATSUURA, Shigeru SATOH,
Kazunari SATO and Tomonori HABUCHI

The Department of Urology, Akita University School of Medicine

Immunochemotherapy consisting of interferon- α (IFN- α), interleukin-2 (IL-2), and gemcitabine (GEM) for metastatic renal cell carcinoma.

A partial response maintained for 15 months, was obtained in one case resistant to IFN- α and IL-2 of para-aortic lymph node metastases (case 1). A minor response with 30% reduction of lung metastasis was obtained in one IFN- α resistant case, and the duration was 6 months (case 2). In one case, in contra-lateral renal metastasis, no disease progression was obtained for 6 months (case 3). One case with resistance to IFN- α and IL-2, and who had preoperative abnormalities of corrected serum calcium, serum c-reactive protein and hemoglobin, had progressive disease and died of cancer after 6 months (case 4). Grade 3 toxicity was noted in leucopenia (4/4), anemia (1/4), and nausea/vomiting (1/4).

Although the response duration was short, the combination immunochemotherapy consisting of IFN- α , IL-2 and GEM may be a promising salvage regimen for the patients with metastatic renal cell carcinoma.

(Hinyokika Kyo 51: 165-169, 2005)

Key words: Renal cell carcinoma, immunochemotherapy

結 言

腎細胞癌の約20~30%は初診時に転移を有し、転移性腎細胞癌の median survival は1年前後、5年生存率は10%以下と予後不良である^{1,2)}。転移巣に対して化学療法は無効とされ、interferon-alpha (IFN α) および interleukin-2 (IL-2) といったサイトカインを用いた免疫療法が一般的に施行されている。その奏効率は IFN α 単剤で6~12%, IL-2 単剤で2~14%, 併用投与で14~19%と非常に低く、満足できるものではない^{2,3)}。

近年、新規抗癌剤である gemcitabine (GEM) の腎細胞癌に対する有効性が報告されている⁴⁻⁹⁾。われわれは IFN- α を含む免疫療法に抵抗性あるいは投与困難であった難治性腎細胞癌4例の転移巣に対して

IFN- α , IL-2, GEM による3剤併用免疫化学療法を施行し、一部で治療効果を認めたので報告する。

症 例

症例1: 35歳, 男性。右腎上極の径約10 cmの腫瘤に対して、2001年12月、腹腔鏡下右腎摘除術を施行 (renal cell carcinoma (RCC), clear cell carcinoma, G1-2, pT2N0M0)。9カ月後に傍大動脈リンパ節および肝下面に局所再発および転移を認め、IFN α (300万単位×3回/週) 投与開始したが効果判定は進行 (progressive disease: PD)。2002年9月、肝および大網の再発巣摘除術を施行したが、傍大動脈リンパ節転移は切除不能であった。残存腫瘍に対し IFN α (300万単位×3回/週), IL-2 (210万単位×5回/週) を2カ月間投与したが不変 (no change: NC) であっ

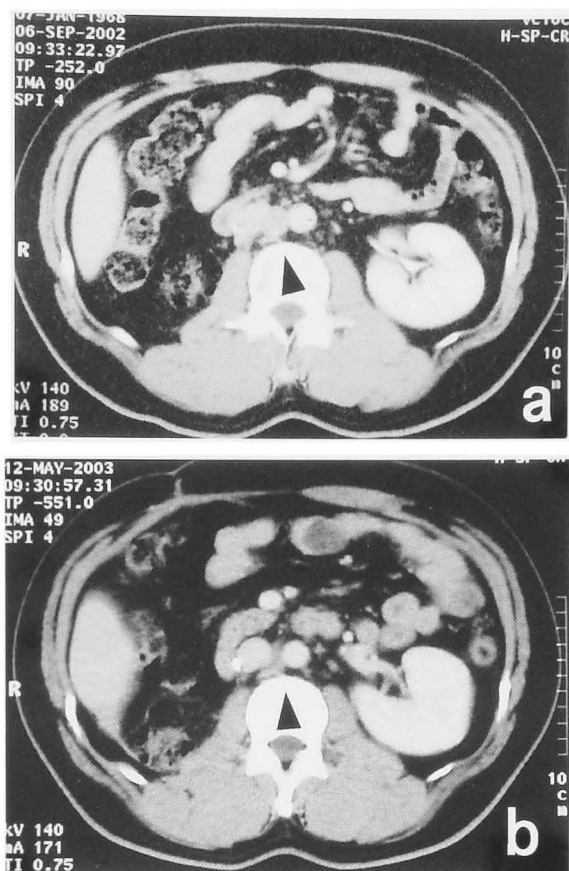


Fig. 1. Abdominal CT of case 1 before (Fig. 1a) and after (Fig. 1b) 3 courses of the immunochemotherapy. Marked reduction of lymph node metastases was observed (arrow heads).

Table 1. Regimen of combination therapy consisting of interferon-alpha, interleukin-2, and gemcitabine

Therapeutics	Dose	Day (28 day-cycle)
Interferon-alpha	3.0×10^6 IU	2 times/week
Interleukin-2	$7.0-21.0 \times 10^5$ IU	2 times/week
Gemcitabine	1,000 mg/m ²	Days 1, 8, 15

た (Fig. 1a). 2002年12月より IFN α , IL-2, GEM 併用療法 (Table 1) を3コース施行し, 縮小率99%以上と有効 (partial response: PR) をえた (Fig. 1b). 副作用は grade 1 の発熱および grade 3 の白血球減少, grade 3 の悪心嘔吐を認めた. その後, IFN α +IL-2 併用療法で外来経過観察中であるが, PR 確認後17カ月間, リンパ節転移巣の増大を認めていない.

症例2: 51歳, 女性. 多発性肺転移を伴う径約9 cm の左腎腫瘍に対し, 2003年2月左腎摘除術施行 (RCC, clear cell carcinoma, G3, pT3bN0M1). 2003年3月から肺転移に対し IFN α 療法 (300万単位 \times 3回/週) を3カ月間施行したが転移巣の増大を認めた (Fig. 2a). 2003年6月より IFN α , IL-2, GEM

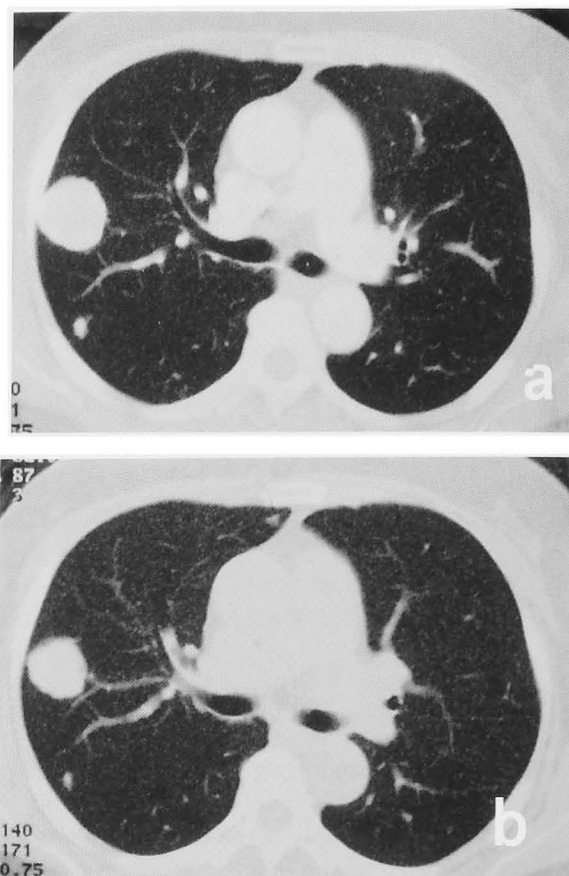


Fig. 2. Chest CT of case 2 before (Fig. 2a) and after (Fig. 2b) 3 courses of the immunochemotherapy.

併用療法 (Table 1) を3コース施行し31%の転移巣の縮小をえた (Fig. 2b). 副作用は grade 1 の発熱および grade 3 の白血球減少, grade 2 の血清 AST, ALT の上昇および grade 1 の咳を認めた. その後, IFN α +IL-2 併用療法で外来経過観察中であるが, 3剤併用療法開始後6カ月で肺転移巣は再び増大傾向である.

症例3: 51歳, 男性. 径6 cm の右腎腫瘍に対し1988年10月, 根治的右腎摘除術施行 (RCC, clear cell carcinoma, G1, pT3apN0M0). 1988年11月から IFN α (300万単位 \times 3回/週) 施行したが肝機能障害出現し中止. 2003年3月, 左前胸部皮膚に出現した腫瘍生検施行, RCC の皮膚転移であった. 同時期に対側腎の多発転移も出現した. 2003年5月から IFN α , IL-2, GEM 併用療法 (Table 1) を開始したが, grade 3 の悪心嘔吐から食欲低下顕著となり, 2コース目途中で中止した. 効果判定は NC であった. 他の副作用は grade 3 の白血球減少を認めた. その後, IFN α +IL-2 併用療法で外来経過観察し, 3剤併用療法開始後12カ月目で対側腎転移は NC を維持し, 新病変の出現を認めていない.

症例4: 52歳, 女性. 下大静脈腫瘍血栓を伴う径6 cm の右腎腫瘍に対し2001年8月, 根治的右腎摘除術

Table 2. Patient characteristics

Case	Age	Sex	Initial presentation	Operation	Pathology	Lesion of metastasis	Previous therapy	IIG cycles	Grade 3-4 toxicity	Response	Progression-free survival (mos.)	Survival (mos.)
1	35	M	rt. renal tumor, 10 cm	rt. nephrectomy	RCC, clear cell carcinoma, G1-2, pT2N0M0	Para-aortic Lymph node	IFN α +IL-2	3	Leukopenia	PR	17	17 (alive)
2	51	F	lt. renal tumor, 9 cm	lt. nephrectomy	RCC clear cell carcinoma, G3, pT3bN0M1	Lung (multiple)	IFN α	3	Leukopenia	NC (31% reduction)	6	11 (alive)
3	51	M	rt. renal tumor, 6 cm	rt. Nephrectomy	RCC clear cell carcinoma, G1, pT3apN0M0	Contralateral kidney (multiple)	IFN α	1	Leukopenia nausea, vomiting	NC	12	12 (alive)
4	52	F	rt. renal tumor, 6 cm	rt. Nephrectomy, thrombectomy	RCC mixed cell carcinoma, G2, pT3bN0M0, v (+)	Lung (multiple)	IFN α +IL-2	2	Anemia, leukopenia	PD	0	6 (dead)

Table 3. Risk factors of the patients

Cases	Karnofsky performance status (%)	Hemoglobin (♂ 13.0-18.2 g/dl ♀ 12.0-15.2 g/dl)	Serum lactate dehydrogenase (124-234 U/l)	Serum alkaline phosphatase (105-359 U/l)	Corrected serum calcium*	Serum calcium (8.6-10.0 mg/dl)	Serum albumin (3.9-5.3 g/dl)	Serum c-reactive protein (0-0.3 mg/dl)
1 (pre-nephrectomy)	90	13.8	183	77	8.6	9.4	4.8	0.0
1 (pre-therapy**)	80	11.7	195	214	9.3	9.1	3.8	1.2
2 (pre-nephrectomy)	90	13.6	194	176	8.5	9.0	4.5	0.1
2 (pre-therapy**)	80	12.4	162	218	8.7	9.0	4.3	0.1
3 (pre-nephrectomy)	100	15.1	146	141	7.3	8.5	5.2	0.1
3 (pre-therapy**)	100	13.6	148	189	8.7	8.6	4.1	0.1
4 (pre-nephrectomy)	100	9.7	125	105	11.4	10.9	3.5	6.9
4 (pre-therapy**)	70	10.7	198	223	8.9	9.4	4.5	0.1

* corrected serum calcium=serum calcium+(4-serum albumin), ** immunochemotherapy consisting of interferon- α , interleukin-2, and gemcitabine.

Table 4. Combination therapy for metastasis of renal cell carcinoma using gemcitabine

Regimen (reference)	N	CR+PR (%)	NC (%)	Grade 3-4 toxicity
GEM (4)	37	3 (8)	18 (48)	Neutropenia (5%), nausea/vomiting (21%)
GEM+IFN α (6)	9	0 (0)	8 (89)	—
GEM+5-FU (7)	39	7 (17)	—	Neutropenia (14%), fatigue (7%), mucositis (10%), anemia (5%)
GEM+IFN α +IL-2 (5)	14	4 (28)	7 (47)	Neutropenia (7%), flu-like symptoms
GEM+IFN α +IL-2+5-FU (8)	41	6 (15)	23 (56)	Neutropenia (28%), anorexia (13%), mucositis (18%), fatigue (28%), fever (8%), nausea (8%)
GEM+CDDP+5-FU (9)	21	1 (5)	10 (48)	Thrombocytopenia, neutropenia (43%)

施行 (RCC clear cell carcinoma, G2, pT3bN0M0). 術前の末梢血ヘモグロビン濃度 (Hb) は 9.7 g/dl (基準値 12.0~15.2 g/dl), c-reactive protein (CRP) は 6.9 mg/dl (基準値 0~0.3 mg/dl), albumin は 3.5 g/dl (基準値 3.9~5.3 g/dl), calcium (Ca) は 10.9 mg/dl (基準値 8.6~10.0 mg/dl) と, それぞれ異常値であった. 補助療法として IFN α (600万単位×2回/週) 施行していたが, 2003年9月, 肺転移が出現した. IFN α (600万単位×2回/週), IL-2 (140万単位×2回/週) 併用療法を施行したが PD であり, 2003年6月から IFN α , IL-2, GEM 併用療法 (Table 1) を開始した. 開始時の Karnofsky performance status (KPS) は70%であった. 2コース後の評価で転移巣の増大を認め (PD), さらに副作用 (発熱) も強く, 中止した. 副作用は grade 2 の発熱, grade 2 の悪心嘔吐, grade 3 の貧血および白血球減少を認めた. 3剤併用療法開始後6カ月で癌死した.

なお, 各症例における腎摘除術直前および3剤併用免疫化学療法開始直前の予後規定因子として, KPS (%), Hb, 血清 lactate dehydrogenase (LDH), 血清 alkaline phosphatase (ALP), 血清 Ca, 補正血清 Ca, 血清 Alb および血清 CRP について, Table 3 に基準値と共に提示した^{10,11)}

考 察

転移性腎細胞癌に対する治療法は IFN- α , IL-2 などによる免疫療法が有効とされ, 単独投与や併用療法が試みられている. 転移性腎細胞癌に対する IFN- α 単独投与群, IL-2 単独投与群および IFN- α +IL-2 併用群での randomized phase III study では, 奏効率 (CR+PR) はそれぞれ6.1, 2.1および13.6%, 生存期間の中央値はそれぞれ12, 13および17カ月と報告されている³⁾ 5-Fluorouracil (5-FU) などの抗癌剤との併用も報告されているが^{12,13)}, これらを凌駕するものではない. また, mini-transplantation やワクチン療法, 分子標的療法なども模索されているが, 副作用や奏効率, さらに奏功期間の面から多くの問題が残されている^{14,15)}

GEM はピリミジン代謝拮抗剤であり, デオキシシチジンの糖鎖の 2' 位の水素をフッ素に置換したヌクレオチド誘導体である. 細胞内で三リン酸化され, デオキシシチジン三リン酸と競合して DNA 合成を阻害する¹⁶⁾ 一般には化学療法剤は免疫能を低下させるとされ, 免疫療法が主体となる腎細胞癌には使用しづらい印象がある¹⁷⁾ GEM は投与により CD4/CD8 比や NK 細胞数が減少せず免疫系への障害が軽度で¹⁸⁾, IFN α , IL-2 投与によるNK細胞や細胞障害性T細胞の活性化を障害しないとされており¹⁹⁾, 腎細胞癌においても免疫療法との相乗効果が期待できる. 最近, 転移性腎細胞癌に対し GEM を用いた regimen が報告され, その有効性が検討されている (Table 3)⁴⁻⁹⁾.

腎細胞癌への GEM 単独療法については phase II study (800 mg/m², days 1, 8, 15) (28 day-cycle) の結果から, 副作用は軽微であるが奏効率は8.1%であり, 十分とはいえない⁴⁾ さらに免疫療法あるいは5-FU を加えた研究でも, 奏効率は5~17%と低率である⁷⁻⁹⁾ しかしながら Neri ら⁵⁾ による IFN- α (300万単位, 週3回×2週)+IL-2 (450万単位, 週5回×2週)+GEM (1,000 mg/m², day 1, 8, 15, 22) (28 day-cycle) 併用療法では, 全体で28%の高い奏効率と, grade 3 の好中球減少が7%と低い副作用を報告している.

われわれは Neri ら⁵⁾ のプロトコルをほぼ踏襲したが, 原法の dose では副作用が強いのではと危惧し, 減量して行った (Table 1). 治療期間は計3コースを目標とした. 結果として転移性腎細胞癌4例中, IFN α を含む免疫療法に抵抗性の自験例2例で明らかな腫瘍縮小効果を認めた. 症例1は IFN α +IL-2 併用療法に抵抗性であった患者に GEM を加えたところ著効したのに対し, 症例2では IFN α 単剤に対し抵抗性の患者に IFN α +IL-2+GEM 3剤併用療法を行ったため, IL-2 が奏効した可能性は否定できない. 奏効期間は現在も追跡中であるが, 症例1では16カ月間腫瘍の増大を認めず良好な経過をたどっている.

進行性腎細胞癌の予後不良因子として, KPS 80%以下, 血清 LDH が基準値上限×1.5以上, Hb が基

準値より低値, 補正血清 calcium が 10 mg/dl 以上, 血清 ALP が基準値より高値, 腎摘除術の不施行, IFN 療法の開始が診断から 1 年以上, などが報告されている^{10,11)} 本報告では IFN α + IL-2 + GEM 3 剤併用療法が奏効した 2 例において腎摘除術直前に上記因子は認めなかったのに対し, PD から最終的に癌死した症例 4 では, 腎摘除術直前に上記因子のうち 4 項目が合致し, 3 剤併用療法直前には KPS の低下を認めた. 治療前の詳細な適応の検討が必要と考えられた.

副作用は grade 1 の発熱を 2 例に, grade 3 の悪心嘔吐を 1 例で認め, 末梢血では grade 3 の白血球減少を 4 例に, grade 3 の貧血を 1 例に認めた. 2 例で 3 コース完遂することができたが, 1 例では悪心嘔吐のため, 1 例では全身倦怠感のため 3 コース完遂せずに中止した. 副作用は Neri ら⁵⁾ の報告よりやや高度であった.

結 語

転移性腎細胞癌に対して IFN- α + IL-2 + GEM による 3 剤併用免疫化学療法を施行した 4 例を報告し, IFN- α を含む免疫療法に抵抗性であった 2 例で明確な腫瘍縮小効果を認めた. 報告数が少なく観察期間も短いため, 今後さらなる検討が必要と思われるが, 転移性腎細胞癌に対し有効な治療法である可能性が示唆された.

参 考 文 献

- 1) Vogelzang NJ and Stadler WM: Kidney cancer. *Lancet* **352**: 1691-1696, 1998
- 2) Motzer R and Russo P: Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* **163**: 408-417, 2000
- 3) Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al.: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **338**: 1272-1278, 1998
- 4) De Mulder PH, Weisbach L, Jakse G, et al.: Gemcitabine: a phase II study in patients with advanced renal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **37**: 491-495, 1996
- 5) Neri B, Doni L, Gemelli MT, et al.: Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine administration with interferon and interleukin-2 immunotherapy for metastatic renal cell cancer. *J Urol* **168**: 956-958, 2002
- 6) Fixius S, Mross K, Mansouri K, et al.: Gemcitabine and interferon-[alfa]2b in solid tumors: a phase I study in patients with advanced metastatic non-small cell lung, ovarian, pancreatic or renal cancer. *Anti cancer Drugs* **13**: 899-905, 2002
- 7) Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, et al.: Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* **18**: 2419-2426, 2000
- 8) Ryan CW, Vogelzang NJ, Stadler WM, et al.: A phase II trial of intravenous gemcitabine and 5-fluorouracil with subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* **94**: 2602-2609, 2002
- 9) George CM, Vogelzang NJ, Rini BI, et al.: A phase II trial of weekly intravenous gemcitabine and cisplatin with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* **13**: 116-120, 2002
- 10) Mozer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al.: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **17**: 2530-2540, 1999
- 11) Mozer RJ, Bacik J, Schwarz LH, et al.: Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **22**: 454-463, 2004
- 12) Hofmockel G, Langer W, Theiss M, et al.: Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon- α , and 5-fluorouracil. *J Urol* **156**: 18-21, 1996
- 13) Gez E, Rubinov R, Gaitini D, et al.: Interleukin-2, interferon-alpha, 5-fluorouracil, and vinblastine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a prospective phase II study: the experience of Rambam and Lin Medical Centers 1996-2000. *Cancer* **95**: 1644-1649, 2002
- 14) Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al.: Regression of metastatic renal-cell carcinoma after non-myeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* **343**: 750-758, 2000
- 15) Su Z, Dannull J, Heiser A, et al.: Immunological and clinical responses in metastatic renal cancer patients vaccinated with tumor RNA-transfected dendritic cells. *Cancer Res* **63**: 2127-2133, 2003
- 16) Vogelzang NJ and Stadler W: Gemcitabine and other new chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic bladder cancer. *Urology* **53**: 243-250, 1999
- 17) 八木田旭邦: NKT 細胞活性化における T 細胞受容体と NK 受容体の役割の相違. *臨免疫* **37**: 10-19, 2002
- 18) Daikeler T, Mass K, Hartmann J, et al.: Weekly short infusions of gemcitabine are not associated with suppression of lymphatic activity in patients with solid tumors. *Anticancer Drugs* **8**: 643, 1997
- 19) Alvino E, Fuggetta M, Tricarico M, et al.: 2'-2'-Difluorodeoxycytidine: In vitro effects on cell-mediated immune response. *Anticancer Res* **18**: 3597-3602, 1998

(Received on May 10, 2004)
(Accepted on September 30, 2004)